

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Großhadern

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K.-W. Jauch

Abteilung für Handchirurgie, Plastische Chirurgie und Ästhetische Chirurgie

Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. Riccardo E. Giunta

**Untersuchung zur Funktion des Lymphsystems am Spenderbein
nach Lymphkolektorentnahme im Rahmen der autologen
Lymphgefäßtransplantation bei Patienten mit chronischem
Armlymphödem**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dominik Konstantin Schöpfer

aus München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. med. Jens Wallmichrath

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. med. Thomas Hüttl
Prof. Dr. med. Christian Schindlbeck

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

apl. Prof. Dr. med. Andreas Frick

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

10.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Lymph und ihr Ursprung.....	4
1.2	Lymphödem	5
1.2.1	Primäres Lymphödem.....	5
1.2.1.1	Genetische Komponente	6
1.2.2	Sekundäres Lymphödem	7
1.2.2.1	Differentialdiagnose.....	8
1.3	Konservative Therapie des Lymphödems	9
1.4	Operative Therapie des Lymphödems	9
1.5	Mammakarzinom.....	11
1.5.1	Therapie des Mammakarzinoms	11
1.5.2	Häufige Komplikation: Lymphödem	12
1.6	Lymphgefäßtransplantation.....	12
2	Ziel der Arbeit	14
3	Material und Methoden	14
3.1	Patientenkollektiv.....	14
3.2	Operationstechnik	15
3.3	Untersuchung des Spenderbeines	17
3.4	Szintigraphische Untersuchungstechnik	18
3.5	Berechnung der Beinvolumina	20
3.6	Statistische Analysis.....	20
4	Ergebnisse.....	21
4.1	Transplantat	21
4.2	Veränderung an der Wunde	21
4.3	Berechnung der Umfänge und Errechnen der Beinvolumina.....	25
4.4	Lymphszintigraphie.....	27

5	Diskussion	28
5.1	Weibliche Dominanz bei Lymphödemen	28
5.2	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	29
5.3	Mikrochirurgische Therapieverfahren bei Lymphödemen: Transplantation und Wahl der Spenderregion	30
5.3.1	Postoperative Komplikationen: Lymphknoten- vs. Lymphgefäßtransplantation	31
5.3.2	Lipolymphosuktion als Therapiealternative	32
5.4	Einschätzung der Patienten bezüglich postoperativen Veränderungen am Spenderbein.....	32
5.5	Messmethoden der Volumenveränderung am Bein	33
5.5.1	BMI und das Risiko eines Lymphödems.....	33
5.5.2	Mechanische und digitale Methoden der Volumenberechnung/ Wasserverdrängung und 3D Scanning	34
5.5.3	Umfangmessung.....	35
5.6	Volumenberechnung.....	36
5.7	Unterschied Berechnung Grob und Feinmaß	37
5.8	Alternative: Konservative Therapie	39
5.9	Lymphszintigraphie	39
5.10	Lebensqualität: operative statt konservative Therapie	40
6	Zusammenfassung	42
7	Referenzen	43
8	Anhang	48
9	Danksagung	50

1 Einleitung

1.1 Lymphe und ihr Ursprung

Das Lymphsystem, despektierlich auch 'das vernachlässigte Gefäßsystem' genannt (1), bildet die dritte Säule eines Netzwerks aus Gefäßen im menschlichen Körper. Im Kapillarbett geht das arterielle in das venöse System über und dort entspringt das lymphatische System. Im Kapillarsystem tritt durch den hydrostatischen Druck Flüssigkeit aus, welche zu etwa 90% durch den kolloidosmotischen Druck resorbiert wird. Die damit täglich im interstitiellen Raum verbleibenden zwei bis drei Liter Flüssigkeit gelangen in den Lymphkreislauf. (2)

Dieses Ultrafiltrat wird als Lymphe (lat. *lympa* ,klares Wasser/Flusswasser') bezeichnet und besteht aus Elektrolyten und Proteinen.

Im Interstitium beginnt das Lymphkapillarsystem offen mit einem einschichtigen Endothel ohne Basalmembran, was es auch für größere Moleküle permeabel macht. (3) Über regionale Lymphknoten, die zwischengeschaltet sind, setzt sich das System von Lymphgefäßen in größere Lymphstämme fort bis sie im Ductus thoracicus bzw. als Ductus thoracicus dexter im Angulus venosus als Lymphgänge münden. Die Fortbewegung der Lymphe wird durch mehrere Komponenten gewährleistet. Zum einen besitzen Lymphgefäße Charakteristiken einer glatten und quergestreiften Muskulatur, zum anderen wird der Transport auch durch die Muskelpumpe gefördert. Zusätzlich unterstützen Klappen den orthograden Verlauf und benachbarte Venengefäße geben ihre Kontraktion dem lymphatischen System weiter. (4)

1.2 Lymphödem

Von einem Lymphödem spricht man bei einer vorherrschenden Dysbalance zwischen lymphatischen Transportkapazität und lymphpflichtigen Lasten (5). Darunter werden Proteine, Fette, Zellen und interstitielle Flüssigkeit verstanden, die als Lymphe zurück zum venösen System befördert werden. Die Entstehung eines Ödems kann somit durch zwei Komponenten verursacht werden; entweder durch eine Störung der Transportwege inklusive Lymphknoten oder bzw. und durch Vermehrung von Lymphflüssigkeit. Ein Lymphödem zeigt sich durch Schwellung des subkutanen Gewebes und kann als primäres oder als sekundäres Lymphödem erscheinen. Traumata wie Verbrennungen, Entzündungen, Erysipele oder auch Sonnenbrände können verantwortlich sein, dass es zu einer verstärkten Produktion von Lymphe kommt. Der Abtransport wird hingegen bei maligner Erkrankung von Lymphknoten und -bahnen oder therapeutisch durch chirurgische Entnahme und strahlentherapeutische Schädigung geschädigt. Man kann das Lymphödem in akut und chronisch unterteilen. Hierbei wird die Trennlinie bei Überschreitung des dritten Monats bis sechsten Monats gezogen. Es wird geschätzt, dass etwa 200 Millionen Menschen weltweit an einem Lymphödem leiden (6). In Deutschland sind dies etwa 4,5 Millionen Patienten. (1)

1.2.1 Primäres Lymphödem

Bei Patienten mit einem chronischen Lymphödem handelt es sich in einem Drittel der Fälle um ein primäres Ödem. Die unteren Extremitäten sind mit 85% am häufigsten betroffen. (7) Die Autoren Brunner, Herpertz, Szuba und Rockson beschrieben in den Jahren 1985-1998 in ihren Arbeiten eine starke Verknüpfung des primären Lymphödems mit dem weiblichen Geschlecht. Als Ausgangspunkt kann zwischen den Lymphgefäßen oder den Lymphknoten differenziert werden. (siehe Tab. 1) Man unterscheidet hierbei zwischen Aplasie, Hyper- und Hypoplasie, sowie der Dysplasie. Am häufigsten kommt es zur numerischen Fehlanlage (Hypoplasie). Unter einer Hyperplasie bzw. Lymphangiektasien versteht man eine Erweiterung der Gefäße und unter einer Aplasie das Fehlen eines Teils des Lymphsystems. Wie Clodius schon 1977 (8) in einem Tierversuch gezeigt hat, ist das vollständige Fehlen des Lymphabflusses aus einer einzigen Gliedmaße nicht mit dem Leben vereinbar. Die Atresie

bezeichnet den Verschluss bzw. den unzureichenden Durchfluss der Gefäße. Seltener kommt eine Dysplasie vor. Die Morphologie erscheint hierbei gesund, ist jedoch funktionell eingeschränkt. Das Fehlen von Lymphknoten wird als Aplasie oder Agenesie bezeichnet. Von Fibrose der Lymphknoten spricht man bei deren idiopathischer Vernarbung. (7)

Lymphgefäße	Lymphknoten
Hypoplasie	Aplasie/Agenesie
Hyperplasie bzw. Lymphangiektasie	Lymphknotenfibrose
Aplasie bzw. Atresie	
Dysplasie	

Tab. 1: Missbildungen bei primären Lymphödemen (7)

1.2.1.1 Genetische Komponente

Die erbliche, hereditäre Form des primären Lymphödems macht nur etwa 10% aus. Das Nonne-Milroy-Meige-Syndrom mit seinen zwei Unterformen ist wohl die bekannteste Form eines primären Lymphödems. Zusätzlich zu den Ödemen - vorwiegend an den unteren Extremitäten - äußert sich dieses Krankheitsbild mit Minderwuchs, Akromikrie, Reithosen-Adipositas, Hypogonadismus und geistiger Retardierung. Bei dem Typ Nonne-Milroy handelt es sich um die angeborene Variante, beim Typ Meige um die Erkrankung nach Manifestation in der Pubertät. Die Genetik dieses Syndrom wurde 1998 mit der VEGFR-3 Mutation (Vascular Endothelial Growth Factor) erstmals beschrieben. (9) Weitere erbliche Erkrankungen, die mit einem Lymphödem einhergehen können, sind z.B. das Klippel-Trenaunay-Weber Syndrom oder das (Ullrich-) Turner-Syndrom. Den verbleibenden Großteil der primären Lymphödeme macht aber die sporadische Form aus, welche eine bislang nicht erkennbare erbliche Form ist. Eine weitere Unterscheidung ist das Manifestationsalter. Vor dem 35. Lebensjahr bezeichnet man ein nicht-kongenitales Lymphödem als Lymphedema praecox, später als Lymphedema tarda. (7)

1.2.2 Sekundäres Lymphödem

Das häufigere sekundäre Lymphödem kann von vielerlei unterschiedlicher Genese sein.

Neben den entzündlichen, traumatischen und malignen Prozessen, sind vorwiegend iatrogene Ursachen vorherrschend. Der Häufigkeitsgipfel für das sekundäre Lymphödem liegt zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr, im Gegensatz zum primären mit dem 17. Lebensjahr. (10)

Bakterien und Viren können eine Atresie der Lymphgefäße verursachen. Besonders das Erysipel führt flächenhaft zur Lymphangiitis. Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A können durch kleine Hautpforten eintreten und das Lymphgewebe schädigen. Parasitäre Fadenwürmer, welche in tropischen Gegenden durch Insektenstiche übertragen werden, können im Spätstadium durch Besiedelung der Lymphgefäße zur lymphatischen Filariose führen. Im Jahr 2015 lag die Prävalenz weltweit für lymphatische Filariose zwischen 30 und 50 Millionen Menschen (11). Die Autoren Weissleder und Schuchhardt gehen sogar von 750 Millionen filarieninfizierten Menschen aus, so dass man behaupten kann, dass es weltweit die häufigste Ursache für ein Lymphödem ist. (7)

Traumatische Lymphangiopathien können bei Verletzungen oder durch Verbrennungen bzw. Verätzungen entstehen. Hierbei werden Gefäße oder Knoten direkt geschädigt oder entstehen indirekt durch Verdrängung eines Hämatoms. Physiologische Engstellen wie das Kniegelenk, die inguinale Region oder auch die Axilla sind besonders betroffen.

Nicht-lymphatische Tumore können durch Ausbreitung das Lymphgefäßsystem verdrängen und obliterieren, aber auch Primärtumore führen zu Transsportstörungen. Die Lymphangiosis carcinomatosa verlegt die Lymphgefäße. Tumorzellen breiten sich intraluminal in den Lymphbahnen rasch aus und führen zu deren Obstruktion. Durch Ausdehnung kann es ebenfalls zu Einschränkungen des umgebenden Gewebes kommen. Zudem greifen maligne Erkrankungen wie Leukämien die Lymphknoten an, welche wiederum eine Störung des Lymphabflusses nach sich ziehen.

Das iatrogene Lymphödem ist die häufigste Form in Europa. (12) Vorwiegend ist die Therapie maligner Erkrankungen dafür verantwortlich, aber auch Ursachen wie Lymphknotenexstirpationen für diagnostische Zwecke, Lymphknotendissektionen oder Radiotherapie können Lymphödeme verursachen. Zudem können auch Operationen jeder Art

dazu führen. Im Rahmen der Venenentnahme für eine Bypassoperation oder Varizenentfernungen besteht das Risiko einer Verletzung der Lymphgefäße und somit der Hemmung des Abtransports der Lymphe. Die chronisch venöse Insuffizienz (CVI) löst durch die verstärkte Filtration in das Interstitium eine Überlastung des lymphatischen Transportsystems aus und fördert damit die Ödembildung.

Klinisch kann man das Lymphödem in Stadien einteilen, die vom reversiblen Stadium über Fibrosierung zum irreversiblen Stadium der lymphatischen Elephantiasis reichen. (Tab. 2)

Stadium	
0	Latenzstadium: Verminderte Transportkapazität der Lymphgefäße, ohne Schwellung
I	Weiche Schwellung = reversibel
II	Beginnende Fibrose der Haut: kaum eindrückbar, Ödem lässt sich noch ausschwemmen, Fibrose teilweise zurückbildbar
III	Lymphatische Elephantiasis: irreversibel; stark fibrotisch verdickte, derbe Haut

Tab. 2: Klinische Stadien-Einteilung des Lymphödems (7)

1.2.2.1 Differentialdiagnose

Das Lymphödem ist vom venösen Ödem differentialdiagnostisch abzugrenzen. Dies tritt im Gegensatz zur kardiologisch-hydrostatischen Stauung vorwiegend einseitig auf. Diagnostisch spielt hierbei die klinische Untersuchung eine große Rolle. Sind die Zehen bei einem Patienten ödematös mitbetroffen, spricht man von Kastenzehen. Lässt sich über diesen dann keine Hautfalte abheben, spricht man vom Stemmer-Zeichen. Diese Zeichen sprechen für eine lymphatische Ursache. In der Regel breiten sich sekundäre Lymphödeme von proximal nach distal aus, die primäre Form eher in die gegenläufige Richtung. (13)

1.3 Konservative Therapie des Lymphödems

Lymphödeme erfolgreich zu behandeln, unabhängig von der betroffenen Körperregion, ist eine große Herausforderung. Es gibt viele verschiedene Therapieansätze. Unter der komplexen physikalischen Entstauungstherapie (KPE) werden konservative Therapieansatzpunkte zusammengefasst. In den drei Phasen der Entstauung, Optimierung und Konservierung spielen die Hautpflege, Kompression, manuelle Lymphdrainage und Bewegungstherapie eine wichtige Rolle. (14) Besonders durch Erhöhung des Gewebedrucks mittels Kompression wird die Filtration verringert und das Verteilungsvolumen reduziert, sowie eine vergrößerte Reabsorptionsfläche geboten. Weitere Maßnahmen sind die Elektrotherapie, Hochlagerung des Lymphgebietes und das Lymphtaping. Darunter versteht man das Anbringen von elastischen Klebestreifen auf der Haut, die dem Verlauf der Lymphgefäße entsprechen. Damit soll das Lymphsystem zusätzlich stimuliert werden. Die manuelle Lymphdrainage, wie auch in geringen Maßen das Lymphtaping steigern die lymphatische Transportkapazität. Hochlagerung des betroffenen Lymphgebietes reduziert die lymphatische Last und fördert den Lymphtransport nach proximal. Die Elektrophysiotherapie unterstützt zwei Aspekte: Die Drainage durch Aktivierung der Muskelpumpe und Hyperämie im Ödemgebiet mit Ausschwemmung der Entzündungs- und Schmerzmediatoren. (7) Bei Versagen der konservativen Methoden kann man nach 6 Monaten auf operative Therapiemöglichkeiten zurückgreifen.

1.4 Operative Therapie des Lymphödems

Die Entwicklung mikrochirurgischer Operationstechniken macht es möglich, dass immer kleinere Gefäße operiert werden können. Mit Verbesserung der Op-Mikroskope und der chirurgischen Instrumente ist es möglich Lymphgefäße von 0,2 bis 0,3 mm zu anastomosieren. (12) Ziel der mikrochirurgischen Therapieformen zum einen ist die meist extraanatomische Ableitung der Lymphe ins venöse System oder insuffiziente Abschnitte des Lymphsystems mit Hilfe autologer Lymphbahn- oder Lymphknotentransplantate zu ersetzen.

Die ableitende Methode in das venöse System wird über lympho-venösen Anastomosen sichergestellt. Hierbei werden Lymphbahnen aus dem Subkutangewebe der betroffenen Extremität aufgesucht und mit kleinen lokalen Venen End-zu-End oder End-zu-Seit anastomosiert. So kann ein extraanatomischer Lymphabfluss geschaffen und das Lymphödem reduziert werden. (15) Jedoch ist bei dieser peripheren Ableitung von Lymphe ein möglicher entgegengesetzter Gradient zwischen dem interlymphatischen und dem venösen Druck, sowie eine erhöhte Thrombosierungsrate an der Lymph-Blut-Schranke zu beachten. (16)

Bei der autologen Transplantation von Lymphgefäßen werden Lymphbahnen zur Überbrückung eines regionalen „lymphatischen Blocks“ quasi als Bypass eingesetzt. Dabei können die Lymphbahntransplantate entweder am stammnahen Ende gestielt transponiert oder komplett frei transplantiert werden. Das distale Ende der Lymphbahnen wird jeweils an Lymphgefäße im ödematösen Körperabschnitt anastomosiert.

Als Spenderregion wird aufgrund der benötigten Transplantatlänge meist ein gesunder Oberschenkel gewählt. Hier finden sich im sog. „ventromedialen Bündel“ regelmäßig bis zu fünf relativ geradlinig verlaufende Lymphbahnen mit geeignetem Kaliber

Zur Darstellung des Lymphsystems wird zwischen dem ersten und zweiten Interdigitalraum des Spenderbeines lymphotropes Patentblau injiziert, dass nach passiver Bewegung des Beines in Richtung Leiste fließt. Medial des Gefäß-Nerven-Bündels am Oberschenkel beginnt die Suche mit einer Inzision. Die gewünschte Länge des Transplantats kann bis zum Knie reichen.

Nun werden die Kollektoren der oberen Extremität aufgesucht, jedoch ohne Anfärbung, da es hierbei zu Verwechselungen des Hautlymphnetzes kommen könnte. Zwischen den zwei Inzisionen kurz oberhalb der Klavikula und an der Innenseite des Oberarms wird ein Redonschlauch als Führungshülse eingebracht. Nachdem das Transplantat hindurchgezogen worden ist, wird der Schlauch entfernt und das Lymphbündel angenäht. (12)

1.5 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist das häufigste Karzinom der Frau. (17) Im Jahr 2015 gab es über 130.000 neu aufgetretene bösartige Neubildungen der Brustdrüse in Deutschland. Auch ein Entartungsrisiko beim Mann besteht, jedoch liegt das Verhältnis der Inzidenz bei Frau: Mann bei 100:1. (18) Ätiologisch in Betracht kommen genetische Komponenten (BRCA1- oder BRCA2- Gen), allgemeine (Alter, Diabetes mellitus, Nikotin- und Alkoholabusus) und vorwiegend hormonelle Risikofaktoren (frühe Menarche und späte Menopause, keine Schwangerschaft). Klinisch sind Verhärtungen zu tasten und je nach Fortschritt Veränderungen der Brust wie Mamillenretraktionen oder Hautödeme. Die Lokalisation des Tumors befindet sich meist im oberen äußeren Quadranten der Brust. Neben der klinischen Untersuchung kommt z.B. die Mammographie mit Stanzbiopsie diagnostisch zum Einsatz. Bei Verdacht auf ein Karzinom kann erweitert diagnostisch und später im Verlauf auch therapeutisch eine Lymphknotenentfernung durchgeführt werden. Das Mamma-Karzinom metastasiert lymphogen vorwiegend ipsilateral in die Axilla, supra-/infraclaviculär und retrosternal; hämatogen in Knochen, Lunge und Leber. (19)

1.5.1 Therapie des Mammakarzinoms

Die Entscheidung der Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab. Tumorentitäten wie Hormonstatus und Histologie, genauso wie der individuelle Patientenwunsch spielen hierbei eine wichtige Rolle. Zur Auswahl steht die Operation, die Strahlentherapie und die medikamentöse Therapie. Die Brusterhaltende Therapie (BET) ist nur bei einem kleinen Tumor und zusätzlicher adjuvanten Radiotherapie möglich. Die Alternative dazu ist die radikale Mastektomie. Medikamentöse Möglichkeiten sind die neo- oder adjuvante Chemotherapie, die Antikörpertherapie mit z.B. Trastuzumab oder die Hormontherapie mit z.B. Tamoxifen.

1.5.2 Häufige Komplikation: Lymphödem

Eine relativ häufige Komplikation der operativen Therapie ((Sentinel-) Lymphknotenentfernung, axilläre Lymphknotendisektion) und der Strahlentherapie des Mammakarzinoms ist ein Lymphödem, das sich an dem zugewandten Arm der betroffenen Brust ausbilden kann. Die Inzidenz eines Armlymphödems liegt nach axillärer Lymphknotendisektion bei 9-41% (20) (21) (22) (23) (24) (25), nach Sentinel-Lymphknoten-Biopsie dagegen bei nur 4-10% (24) (25) (26). Als zusätzliche Risikofaktoren werden Adipositas und ein postoperatives Serom beschrieben.

Die rein medikamentöse Behandlung steigert das Risiko einer Lymphödementwicklung nicht. Die Strahlentherapie kann in Kombination mit einer Operation oder auch als alleinige Behandlung Lymphödeme verursachen. (27) Ein Lymphödem kann sich auch viele Jahre nach Abschluss der o.g. Therapien ausbilden. Es kann zunächst nur subklinisch oder temporär vorhanden sein und später in ein klinisch relevantes Ödem bzw. dauerhafte und ggf. progrediente Ausprägung übergehen.

1.6 Lymphgefäßtransplantation

Jaffe und Richter beschrieben schon im Jahr 1928 die Lymphknotentransplantation in Meerschweinchen und Ratten. Dazu nahmen sie einen zervikalen Lymphknoten und setzten ihn in der subkutanen Bauchtasche ein. (28)

Seit den 1970er Jahren wurde unter Professor Dr. R. Baumeister im Universitätsklinikum der LMU München an der operativen Behandlung des Lymphödems geforscht. Etwa ein Jahrzehnt später konnte sie in der Klinik angewandt werden. (29) Eine Basis für die Entwicklung der Lymphgefäßtransplantation war ein Rattenmodell, welches auch ein geeignetes Basistraining für die klinische Durchführung der Mikrochirurgie am Lymphgefäßsystem darstellt. Hierbei wird der Ductus thoracicus bzw. Ductus lumbalis als Lymphgefäß ausgewählt, um Nahttechniken, -material, sowie Durchgängigkeitsprüfungen zu testen. Vor dem erstmaligen klinischen Einsatz wurde im Hundeexperiment die Therapie eines artifiziellen Lymphödems mittels Lymphgefäßtransplantation erprobt. (12)

Lymphödeme am Bein lassen sich ebenfalls operativ behandeln, indem man Lymphbahnen des gesunden Beines auf die des ödematösen Beines transponiert und die Lymphe so über die Lymphknoten des gesunden Beines bzw. dessen Beckenstrombahn abgeleitet wird. Bei Penis- oder Skrotalödemen ist die Voraussetzung für eine Lymphbahntransplantation, dass über eine Bein-Beckenstrombahn ein normaler Lymphabfluss gewährleistet ist. Lassen sich Lymphkollektoren der Skrotalregion oder der Peniswurzel darstellen, dann werden Lymphbahnsegmente vom ventro-medialen Bündel des Oberschenkels eines gesunden Beins, die an ihrer Einmündungsstelle in die Leistenlymphknoten belassen werden, aufgesucht und proximal gestielt mit ihrem distalen Ende in die gegenseitige Leistenregion transponiert. (12) Seitdem zählt die autologe Transplantation von Lymphgefäßen zum Standardverfahren der Lymphödemtherapie.

An großen Patientenkollektiven konnte bestätigt werden, dass die mikrochirurgische autologe Lymphgefäß-Transplantation bei Patienten mit peripherem Lymphödem die Lymphdrainage signifikant und beständig verbessert; die szintigraphischen Befunde korrelieren dabei gut mit den klinischen Volumenmessungen der Extremitäten in den langjährigen Verlaufskontrollen (30).

2 Ziel der Arbeit

Zentrale Voraussetzung einer Lymphbahntransplantation ist ein adäquates Lymphbahntransplantat. Je nach Indikation (Genital-, Bein-, Armlymphödem) wird ein Transplantat von bis zu 30 cm Länge benötigt. Anatomie, Zugangsweg und Risiko von Kollateralschäden bestimmen den anteromedialen Oberschenkel als geeignete Entnahmestelle. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb zu untersuchen, ob die Entnahme von Lymphgefäßen aus einem klinisch und lymphsequenzszintigraphisch gesunden Oberschenkel Veränderungen des Lymphsystems oder Nebenwirkungen in der Spenderextremität nach sich zieht. Es wurden ausschließlich weibliche Patienten nach autologer Lymphgefäßtransplantation bei sekundärem Armlymphödem eingeschlossen.

Dazu wurde neben der klinischen Untersuchung inklusive Volumenermittlung der Extremitäten, die Lymphfunktion der postoperativen Spenderseite langfristig untersucht.

3 Material und Methoden

Die Untersuchung der Patienten fand im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in Großhadern statt.

3.1 Patientenkollektiv

Die 25 Patientinnen bei denen eine Lymphgefäßtransplantation im Klinikum Großhadern durchgeführt wurde, stellten sich zu ihrer routinemäßigen Nachsorgekontrolle in der plastisch-mikrochirurgischen Sprechstunde vor. Weitere Patienten konnten nicht akquiriert werden, da die Patientin mittlerweile verstorben, die Anreise zu aufwendig war oder die Nachsorge bei einem entfernten niedergelassenen Kollegen durchgeführt wurde.

Das mittlere Alter zum Nachsorgezeitpunkt betrug 57,2 Jahre und verteilte sich zwischen 36,2 und 73,4 Jahren. Die Patientinnen hatten ausschließlich ein Lymphödem am Arm; 16 Frauen am linken und 9 Frauen am rechten Arm.

3.2 Operationstechnik

Die Indikation zur Operation ergab sich durch die Kriterien der Internationalen Gesellschaft für Lymphologie, dem anamnestischen Leidensdruck der Patienten und der Lymphszintigraphie mit Kontrastmittel als diagnostisches bildgebendes Verfahren. Die autologe Lymphgefäßtransplantation wurde als Therapieoption angeboten, nachdem die konservativen Behandlungsmöglichkeiten über ein Intervall von mindestens sechs Monaten keine Befundbesserung zeigten.

Zum Ausschluss einer Pathologie des Lymphsystems und damit auch zur Auswahl des Spenderbeines wurde präoperativ die Funktion des Lymphsystems mit Hilfe der Lymphsequenzszintigraphie untersucht. Kam es zur Operation, wurde der Patient in Rückenlage voll narkotisiert und bekam etwa 0,5 ml des lymphotropen Farbstoffes Patent-Blau V (Guerbet, Sulzbach, Deutschland) injiziert. Der erste Zehenzwischenraum plantar war der Ort der Injektion. Die anschließende passive Bewegung des Fußgelenks, des Knies und der Hüfte für bis zu zehn Minuten förderte die Lymphdrainage, welche Lymphkollektoren erscheinen lässt.

Nach Palpation der Arterie femoralis wurde der Hautschnitt von medial angesetzt, um die Kollektoren zwischen dieser und der Vena saphena magna zu suchen. Das subkutane Gewebe wurde stumpf mit der Schere oder durch bipolare Koagulation seziert. Die größeren Lymphkollektoren des sog. ventromedialen Bündels finden sich epifaszial und sind durch ihre blau-grünliche Kontrastierung durch den lymphotropen Farbstoff Patentblau gut von der Umgebung kontrastiert. Anschließend wurden ein bis zwei Lymphkollektoren atraumatisch aufgesucht und je nach Bedarf der Länge nach distal freipräpariert. Ein 30 cm langer Lymphkollektor hat normalerweise distal bis zu vier Abzweigungen, welche für einzelne Anastomosen verwendet werden können.

Das distale Kollektorende wurde mit einer bipolaren Pinzette nach dem Abtrennen des Transplantats koaguliert. Das proximale Ende an der Leiste wurde ebenfalls abgetrennt. Somit wurde auch das Risiko für Lymphfisteln reduziert. Das freie Transplantat wurde auf einem sterilen angefeuchteten Tuch abgelegt und von Fettgewebe befreit. Eine Redon-Drainage wurde eingelegt und die Wunde ohne Faszien- oder Subkutannähten nach Allgöwer mit Ethilon® 3-0 (Ethicon, Deutschland) verschlossen. Das Transplantat wurde daraufhin subkutan in der Innenseite des Oberarms bzw. in der lateralen Halsregion mittels eines großkalibrigen

Redons als Durchzugshilfe eingeführt und mittels End-zu-End Technik am Oberarm oder End-zu-Seit Technik am Hals mit den zum Venenwinkel ziehenden Lymphkollektoren unter dem Operationsmikroskop lympho-lymphatisch anastomosiert. Die elastische Kompressionsbandagierung folgte standardmäßig am Bein für die nächsten 48 Stunden. Die Redon-Drainage wurde gewöhnlich am nächsten Tag und bei einer Fördermenge von maximal 20 ml /24 h gezogen.(12)(29)

Zusammenfassend werden die angewendeten Prinzipien der Entnahme nochmals aufgelistet:

- 1) Lymphszintigraphisch und klinisch gesundes Bein bezüglich der Lymphfunktion
- 2) Atraumatische Technik unter Patent- Blau-Darstellung (Guerbet, Sulzbach, Deutschland)
- 3) Exposition einer oder zweier Lymphkollektoren in der Leiste; Präparation nach Bedarf distalwärts bis zum Kniegelenk
- 4) Elektrokoagulation des Kollektors am distalen Ende nach dem Absetzen des Transplanats
- 5) Wundverschluss ohne Faszien- oder Subkutannaht lediglich mit kutanen Rückstichnähten nach Allgöwer mit Ethilon® 3-0 (Ethicon, Deutschland)
- 6) Gewickelte elastische Kompressionen am Bein für die nächsten 48 Stunden
- 7) Die Redon-Drainage kann für gewöhnlich am ersten postoperativen Tag bzw. bei einer Fördermenge <20 ml / 24h gezogen werden

3.3 Untersuchung des Spenderbeines

Das Körpergewicht und die Körpergröße wurden präoperativ, sowie bei der letzten Nachuntersuchung gemessen. Daraus konnte der Body Mass-Index (BMI; kg/m^2) ermittelt werden.

Die Untersuchung umfasste Inspektion, Palpation, Photographie und Bemessung der Umfänge nach standardisierten Maßstäben für die unteren Extremitäten. Die Messung wurde mit zwei Verfahren in Rückenlage auf einer Liege mithilfe eines Maßbandes durchgeführt. Die Umfangsmessung erfolgte an folgenden Punkten: Fußrücken, oberes Sprunggelenk, der kleinste und der größte Umfang des Unterschenkels, das Knie und der Oberschenkel 15 cm oberhalb des Kniegelenkes. Zusätzlich zur groben Messung wurden die Umfänge vom Fußrücken bis zur Hüfte in Abständen von 4 cm gemessen. (Abb. 1) Um exakt den Messpunkt zu finden, markierten wir die Abstände mit einem Stift am zu messenden Bein.

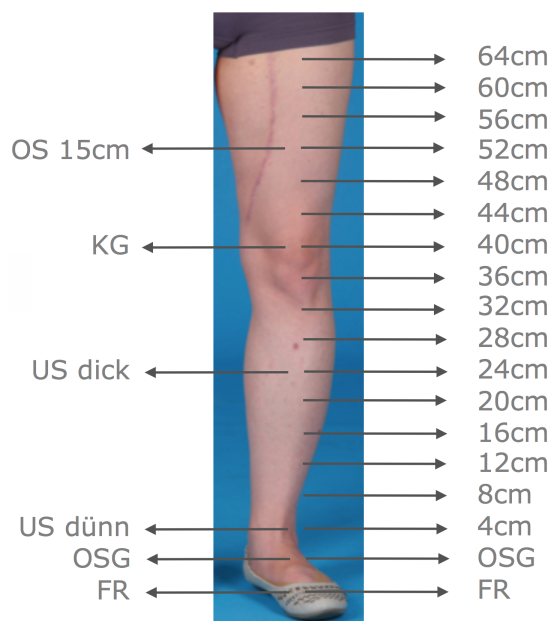


Abb. 1: Skizzierung der Grobmessung auf der linken, Feinmessung auf der rechten Seite (OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel, OSG: oberes Sprunggelenk, FR: Fußrücken)

Außerdem wurde die Morbidität der Spenderseite, prä- und postoperative Lebensqualität der Patientinnen evaluiert. Hierbei kam ein Fragebogen mit den folgenden Kategorien zum Einsatz: postoperative Wundheilung, Lymphozele, Schwellungen oder Ödeme, Gefühl der Schwere, Parästhesien, Schmerz, Müdigkeit/Fatigue, Auftreten und Häufigkeit eines Erysipels. (Tab. 3)

Hatten Sie jemals einen Unterschied zwischen der Funktion des Spenderbeines und der Gegenseite bemerkt?	Stark	Mäßig	Gering	Nicht vorhanden
Hatten Sie jemals Schwellungen oder Lymphödeme am Spenderbein?	Stark	Mäßig	Gering	Nicht vorhanden
Trugen Sie jemals Kompressionsstrümpfe oder Bandagen am Spenderbein nach Entlassung aus dem Krankenhaus?	Konstant	Regelmäßig	Selten	Nie
Hatten Sie jemals eine Infektion am Spenderbein wie z.B. Erysipele (Rötung, Schmerz oder Überwärmung)?	Ja	Nein	-	-
Hatten Sie an der Narbe Schmerzen oder Taubheitsgefühle?	Stark	Mäßig	Gering	Nicht vorhanden

Tab. 3: Fragebogen

Die Funktion der Lymphgefäße wurde über die Lymphszintigraphie und die Messung der Beinumfänge untersucht. Sie wurde bei Patienten durchgeführt, die eine unzureichende Verbesserung des Lymphödems am Arms zeigten, um weitere Behandlungsmöglichkeiten wie z.B. eine autologe Gefäßtransplantation zu erwägen.

3.4 Szintigraphische Untersuchungstechnik

Bei allen Patienten erfolgten die bildgebenden Untersuchungen ohne elastische Druckbelastung (Bandagen). Technetium-99m-markierte Nanocolloide (Nanocoll, GE Healthcare, München) wurden mittels einer 27-Gauge-Kanüle in einem Volumen von 0,3 ml subkutan in den ersten Interdigitalraum des Fußes injiziert, wobei eine intravenöse Applikation strikt zu vermeiden war. Die prä- und posttherapeutisch applizierten Aktivitäten (Dosen) waren nahezu identisch und betrugen präoperativ im Mittel 100,4 MBq (78-120), postoperativ im Mittel 97,0 MBq (75–129).

Da die Lymphdrainage in ruhenden Extremitäten sehr langsam erfolgt, wurden die Patienten gebeten, den Lymphabfluss durch aktive Muskelanstrengung (10-minütiges Gehen bzw. Treppensteigen) zu stimulieren. Unmittelbar im Anschluss daran wurden dynamische Sequenz-Aufnahmen der zu untersuchenden Gliedmaßen akquiriert; dabei kam ein low-energy-high-resolution collimator (e.cam; Siemens Healthcare Sector, Erlangen) und eine Bild-Matrix von 256×1024 zur Anwendung. Die Akquisition erfolgte vom Fuß Richtung Abdomen mit einer Scan-Geschwindigkeit von 5cm/min und wurde in 60-minütigen Intervallen wiederholt. Beendet wurde diese maßgeblich in Abhängigkeit von der Erscheinungszeit inguinaler Lymphknoten oder standardmäßig fünf Stunden nach Applikation des Radiopharmakons. (31)

Bei allen Patienten wurde postoperativ der Transportindex (TI) nach Kleinhans bestimmt, welcher sich aus folgenden fünf Parameter ermitteln lässt: Lymphabfluss, Verteilungsmuster des Radiopharmakons, die Lymphknoten-Erscheinungszeit, die Darstellungsqualität der Lymphknoten und der Lymphgefäße. Für jeden dieser Merkmale wird ein Wert zwischen 0 (unauffällig) und 9 (pathologisch) angegeben, so dass sich in Summe ein Gesamtindex von bis zu 45 ergeben kann. Unauffällig wird hier definiert, wenn kein Transportstopp sichtbar, das Verteilungsmuster nicht diffus, die Lymphknotenerscheinungszeit <25 bis 35 Minuten beträgt und die Lymphknoten und -Gefäße szintigraphisch deutlich darstellbar sind. (30)

Die empirische Formel um den Transportindex miteinander zu vergleichen lautet:

$$\mathbf{TI = K + D + 0,04T + N + V}$$

(32)

Der Unterschied hierbei besteht in der Multiplikation der Lymphknoten-Erscheinungszeit in Minuten mit dem empirischen Faktor 0,04.

3.5 Berechnung der Beinvolumina

Das Gesamtvolumen des Beines ergibt sich aus der Summe kleinerer Volumina. Das Spenderbein wurde je nach Berechnungsmethode in diese unterteilt (Abb. 1) und nach der Kegelstumpfmethode berechnet. (33)

$$V = H \cdot (C^2 + Cc + c^2) / 12\pi$$

Beide Messverfahren sind abhängig von dem proximalen (C) und dem distalen (c) Umfang des Kegels, sowie dessen Abstand, der als Höhe (H) angegeben ist. Für die Volumenberechnung mittels der Grobmessung wurden folgende vorgegebenen Höhen verwendet. (7 cm, 5 cm, 18 cm, 18 cm, 15 cm). Dies entspricht einem genormten Bein, welches zwischen dem Fußrücken und den Knöchel 7cm, Knöchel und dünnster Stelle am Unterschenkel 5 cm, dünnster und dickster Stelle am Unterschenkel 18 cm, dickster Stelle und Knie ebenfalls 18 cm und bis 15 cm über dem Knie Länge aufweist. Die Feinmessung verwendete Kegelstümpfe von 4 cm Höhe.

3.6 Statistische Analysis

Die deskriptive und analytische Statistik wurde anhand von Microsoft Office Excel 2007 und IBM SPSS Statistics 23 berechnet. Ein Signifikanzniveau von 5% wurde für die statistischen Vergleiche gewählt.

4 Ergebnisse

Das durchschnittliche Patientenalter am Tag der Lymphgefäßtransplantation lag bei 56,7 Jahren. Die Operation dauerte im Mittel knapp drei Stunden (175 Minuten) und nach einer Liegezeit von 10,4 Tagen konnten die Patienten aus dem Krankenhaus entlassen werden. Der letzte Nachsorgetermin, auf dem sich die Ergebnisse beziehen, war etwa 4,5 Jahre (min. 0,5; max. 8,6) nach der Transplantation.

4.1 Transplantat

Die durchschnittliche Länge der lymphatischen Transplantate lag bei 23,2 cm (min. 19; max. 27 cm) lang. Die Anzahl der transplantierten Sammelgefäße betrug im Mittel 2,6 (min. 1; max. 6) Kollektoren. Vorwiegend handelte es sich hierbei um ein (n=8 Patienten) oder zwei Kollektoren (n=9 Patienten).

4.2 Veränderung an der Wunde

Laut der Patientenanamnese, gab es postoperativ keine Komplikationen. Signifikante Hämatome, Infektionen, sowie Bildung von Seromen oder sekundäre Wundheilungsstörungen entstanden nicht. Zum jetzigen Zeitpunkt musste keine operative Revision am Spenderbein durchgeführt werden. Die Narben zeigten keinerlei Abweichung des Wundverlaufs (Abb. 2) und spiegelten die Anatomie der Lymphgefäße wider. Außerdem wurden weder anamnestisch, noch klinisch eindrückbare Ödeme (engl.: pitting edema) der unteren Extremität festgestellt.



Abb. 2: Narbe am medialen linken Oberschenkel nach Entnahme der Lymphkolektoren



Abb. 3: Pat. 18: Szintigraphie beider Beine 3 Jahre nach Entnahme der Lymphgefäße vom linken Oberschenkel; Lymphatische Verteilung des radiopharmazeutischen Kontrastmittels 15 Minuten nach Injektion: Normale Erscheinung der Lymphknoten, keine abnormale Verteilung

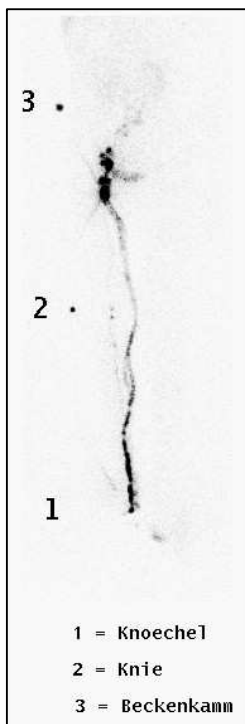


Abb. 4: Pat. 6: Szintigraphie rechtes Bein 8 Jahre postoperativ; Lymphatische Verteilung des radiopharmazeutischen Kontrastmittels 10 Minuten nach Injektion: unauffälliger Befund nach Lymphgefäßentnahme

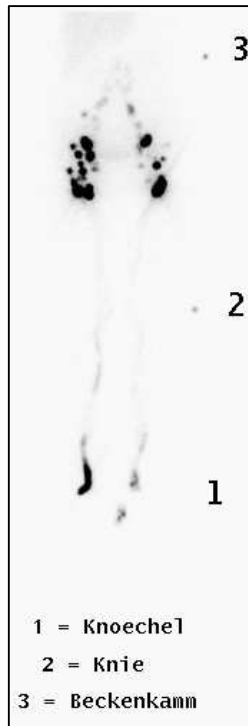


Abb. 5: Pat. 8: Szintigraphie beider Beine 7 Jahre postoperativ; Z.n. Lymphgefäßtransplantation/ linkes Spenderbein; Lymphatische Verteilung des radiopharmazeutischen Kontrastmittels 15 Minuten nach Injektion: Regelrechter Lymphtransport sowie regelrechte Lymphknotendarstellung an den beiden Beinen.

Nach der Entnahme der Lymphgefäße aus dem Oberschenkel verspürten die Patienten keinen Schmerz, Nervenirritationen oder Entstehen eines Lymphödems. Lediglich zwei der 25 untersuchten Patientinnen gaben an, dass sie zufällig auftretende Spannungsschmerzen an der Narbe wahrnahmen. (Tab. 4)

Hatten Sie jemals einen Unterschied zwischen der Funktion des Spenderbeines und der Gegenseite bemerkt?	Stark	Mäßig	Gering	Nicht vorhanden
	0	0	0	25
Hatten Sie jemals Schwellungen oder Lymphödeme am Spenderbein?	Stark	Mäßig	Gering	Nicht vorhanden
	0	0	0	25
Trugen Sie jemals Kompressionsstrümpfe oder Bandagen am Spenderbein nach Entlassung aus dem Krankenhaus?	Konstant	Regelmäßig	Selten	Nie
	0	0	0	25
Hatten Sie jemals eine Infektion am Spenderbein wie z.B. Erysipele (Rötung, Schmerz oder Überwärmung)?	Ja	Nein		
	0	25		
Hatten Sie jemals an der Narbe Schmerzen oder Taubheitsgefühle?	Stark	Mäßig	Gering	Nicht vorhanden
	0	0	2	23

Tab. 4: Fragebogen mit Auflistung der Patientenantworten

4.3 Berechnung der Umfänge und Errechnen der Beinvolumina

Der Body-Mass-Index (BMI) - definiert als der Quotient aus Körpergewicht (kg) durch Körpergröße im Quadrat (m^2) - wurde bei allen Patienten vor und nach etwa 4,5 Jahren (min. 16; max. 97 Monate) zur letzten Nachsorgekontrolle gemessen. Es gab keinen signifikanten Unterschied des durchschnittlichen prä- und postoperativen BMI von $24,8 \text{ kg} / m^2$. (min. $19,2$; max. $32,4 \text{ kg} / m^2$)

Das absolute Volumen des Spenderbeines und das der Gegenseite wurden in der Abbildung 6 gegeneinander aufgetragen. Um das relative Volumen einzuschätzen, wurde das Volumen des nicht-operierten Beines auf 100% festgelegt. Das durchschnittliche Volumen des Spenderbeines lag postoperativ bei 97,9 % des Volumens des Gegenbeines (Spannbreite: 90,7% - 105,4%, Standardabweichung 4%). Das Volumen des Spenderbeines war in 15 Fällen geringer als die festgelegten 100% und in 10 Fällen größer als 100%. Der studentische T Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Spenderbeinen und der nativen Gegenseite, wobei $p < 0,05$ bei normalverteilten Messwerten gewählt wurde.

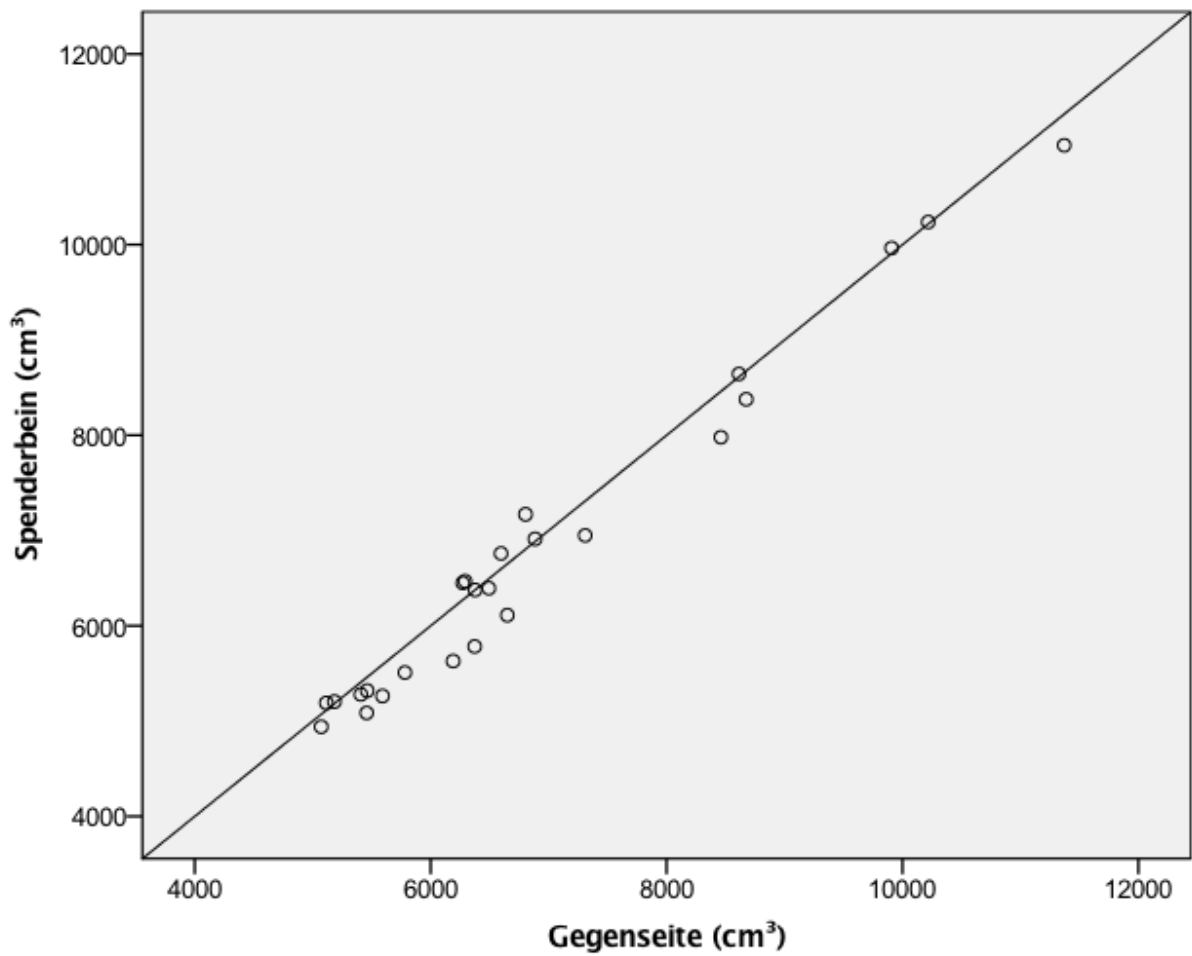


Abb. 6: Punktdiagramm der absoluten Volumina des Spenderbeines und der Gegenseite, berechnet mit den Messungen der Beinumfänge. Jeder Kreis entspricht einem Patienten. Die Querlinie entspricht der Ideallinie an denen die Beinvolumina beider Beine identisch wären.

Patient	Spenderseite	Gegenseite	Differenz
1	6758,60	6596,47	162,13
2	9964,54	9899,98	64,56
3	5789,11	6359,04	-569,93
4	6375,78	6376,55	-0,77
5	8376,68	8670,26	-293,59
6	5319,44	5461,70	-142,26
7	6949,03	7309,54	-360,51
8	10237,22	10217,91	19,31
9	6466,34	6291,88	174,46
10	6910,96	6884,76	26,21
11	5203,90	5183,75	20,16
12	11043,18	11370,94	-327,75
13	6393,24	6493,59	-100,35
14	5262,83	5591,31	-328,48
15	5509,44	5781,72	-272,27
16	5085,41	5457,41	-371,99
17	5629,31	6189,96	-560,65
18	7161,61	6792,95	368,66
19	5278,82	5407,72	-128,90
20	8626,58	8617,53	9,05
21	7970,96	8456,60	-485,63
22	4940,16	5072,01	-131,84
23	6449,62	6271,56	178,06
24	5190,03	5115,16	74,86
25	6111,53	6649,74	-538,21

Tab. 5: Postoperative Beinvolumina (cm³); Absolute Zahlen zur Abb. 6

4.4 Lymphszintigraphie

Die mittlere Zeit zwischen lymphoszintigraphischer Erstuntersuchung und Transplantation betrug 3,1 Monate. Die bildgebende Nachsorgeuntersuchung, die hier ausgewertet wurde, entstand im Mittel 51,4 Monate nach Entnahme des Transplantats. (Abb. 3-5)

Bei sieben Patienten bestand die Indikation zur lymphoszintigraphischen Langzeitkontrolle. Bei ihnen konnte mittels der erweiterten empirischen Formel der Transportindex verglichen werden (siehe Tab. 6). Hierbei zeigt sich, dass sich die durchschnittliche Abweichung des prä- vs. postoperativen Transport-Index (Δ TI) um 0,2 reduziert.

Patient	TI prä-Tx	TI post-Tx	Δ TI
6	1,2	1,0	-0,2
18	1,2	1,0	-0,2
3	0,6	1,0	0,4
10	1,2	1,0	-0,2
19	1,0	1,2	0,2
21	1,0	1,0	0,0
4	1,2	1,0	-0,2

Tab. 6: Transportindex des Spenderbeines

Die mittlere Zeit bis zum Erscheinen der Leistenlymphknoten sank von 41,5 Minuten (min. 14 Min.; max. 65 Min.) präoperativ auf 25,8 Minuten (min. 20 Min.; max. 30 Min.) postoperativ.

5 Diskussion

5.1 Weibliche Dominanz bei Lymphödemen

Lymphödeme kommen häufiger bei Frauen als bei Männern vor. (34) Diese Tatsache beruht nicht nur auf einer genetischen Komponente bei primären Lymphödemen (VEGFR-3 Mutation), sondern besonders auf iatrogen verursachten sekundären Lymphödemen. Die Ursache dafür ist vor allem die operative Therapie des Mamma-Karzinoms. Diese maligne Erkrankung kommt vorwiegend bei Frauen nach der Menopause vor. (19) Der Altersgipfel für Brustkrebs bei Frauen ähnelt auch dem Alter (56,7 Jahre) der untersuchten Patientinnen bei deren operativen Therapie. Eine dadurch häufig entstandene Komplikation ist das iatrogene sekundäre Lymphödem am Arm auf der Seite der entnommenen Lymphknoten. Diese wurde bei unserem Kollektiv nach Ausschöpfung der konservativen Möglichkeiten mittels einer autologen Transplantation des Lymphsystems therapiert.

Sackey et al. (35) beschrieben Armlymphödem nach Operationen in ähnlichem Patientenalter. Da die Inzidenz für ein Mamma-Karzinom zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr zunehmend ansteigt (19), ist zu erwarten, dass in Zukunft auch bei jüngeren Patientinnen die autologe Transplantation des Lymphsystems bei chronischem Armlymphödem angewendet wird.

5.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Die 25 Patientinnen kamen im Mittel 4,5 Jahre nach der Transplantation in unsere Ambulanz zur Nachsorge. Ein größeres Patientenkollektiv wäre aussagekräftiger, jedoch waren nicht weitere Patientinnen bereit den Nachsorgetermin in München wahrzunehmen. Für Manche war der Reiseaufwand zu hoch, Andere sahen keinen Grund für eine Langzeit-Kontrolle oder verweigerten die Lymphszintigraphie und Wenige sind an Rezidiven des Mamma-Karzinoms verstorben. Diejenigen, die nicht für ihren Nachsorgetermin bei uns waren, gaben zumindest telefonisch an, regelmäßig ihren Hausarzt für Umfangmessungen ihrer Extremitäten zu konsultieren.

Etliche Langzeitstudien über die postoperative Veränderung des Arm- oder Beinödems existieren, aber keine ausreichend bezüglich Beurteilung der langfristigen Funktion der Spenderextremität nach Lymphtransplantatentnahme am Bein. Dies ist am ehesten durch die geringe Fallzahl von Patientinnen mit Lymphtransplantation an anderen Kliniken bedingt, die an der LMU in München etabliert wurde und hier die häufigste Therapieform bei sekundärem chronischen Lymphödem darstellt. Einen ersten Versuch wagten Vignes et al. mit 14 Patientinnen, die sich einer autologen Lymphknotentransplantation unterzogen. Über Schmerzen, Lymphozelen oder Lymphödeme am Spenderbein klagten demnach 4 Patienten. Diese Beschwerden traten im ersten Jahr auf und waren präsent bis zur Nachsorgeuntersuchung 40 Monate nach der Transplantation. (36)

5.3 Mikrochirurgische Therapieverfahren bei Lymphödemen: Transplantation und Wahl der Spenderregion

Die Lymphgefäßtransplantation als Therapie bei Lymphödemen wird seit 40 Jahren zu den Routineoperationen im Klinikum Großhadern in München gezählt. Eine andere, weltweit verbreitete Methode der mikrochirurgischen Lymphödemtherapie ist die vaskularisierte Lymphknotentransplantation. Hier ist man lediglich auf die Entnahme eines Lymphknotenpakets angewiesen, das eingebettet in vaskularisiertes Weichgewebe z.B. aus der kraniolateralen Leiste, der Axilla oder der Zervikalregion entnommen werden kann. Eine mikrochirurgisch hinsichtlich Technik und Erfahrung anspruchsvolle und filigrane Präparation einer Lymphbahn entfällt dabei. Auch die Tatsache, dass Lymphknotentransplantationen gut mit einer mikrovaskulären Brustrekonstruktion zu kombinieren sind, macht diese Methode beliebt. (37) Die Entnahmestelle von Lymphbahnen ist die ventro-mediale Seite des Oberschenkels. Welche Seite letztendlich jedoch verwendet wird, entscheidet neben der Klinik die Funktion der Lymphgefäße mittels Lymphszintigraphie.

Die Länge des Transplantats ist stets limitiert. Zwischen den lymphatischen Engstellen in der Leiste und am Knie können bis zu 30 cm lange Bahnen entnommen werden. Ebenfalls spielt die Anzahl der entnommenen Sammelgefäße eine Rolle. Ein oder zwei Lymphgefäße der bis zu 16 Kollektoren wurden bei den 25 Patienten entnommen. (12) (Weiss u. a., 2015) Es kann diskutiert werden, ob die Entnahme und Transplantation mehrerer Bündel, den Abtransport der Lymphe am Arm verbessert bzw. am Spenderbein verschlechtert.

Es gibt zumindest theoretisch bemerkenswerte Unterschiede zwischen der Entnahme eines Lymphbahntransplantats und der Entnahme eines (ggf. vaskularisierten) Lymphknotentransplantats. Bei der Entnahme von ein bis zwei Lymphkollektoren aus dem ventromedialen Kollektorbündel am Oberschenkel werden distal in der Regel 1-4 aufsteigende Lymphbahnen verschlossen. Am proximalen Transplantatende, d.h. leistenwärtig, werden nur 1-2 Kollektoren abgesetzt und ligiert. Die Kollektoren werden durch Präparation epifaszial identifiziert und nur bei Vorhandensein von parallel zu ihnen verlaufenden weiteren Kollektoren entnommen. Anders bei der Lymphknotenentnahme. Da keine großflächige Präparation am Oberschenkel stattfindet, werden hier die Kollektoren nicht identifiziert und die Existenz paralleler Kollektoren nicht gesichert. Die Lymphknoten

müssen im Verbund mit dem vaskularisierenden Weichgewebe en bloc entnommen werden, wodurch die fokussierte Darstellung des Kollektorverlaufs hier nicht sinnvoll ist. Bei Entnahme von 1-5 Lymphknoten werden hier alle zuführenden Lymphbahnen abgesetzt, wodurch sich ein anderes Risiko bezüglich Lymphozele oder Lymphödem ergeben kann. Um das Risiko insbesondere für die Entwicklung eines Lymphödems zu minimieren, werden bei der Lymphknotentransplantation die Lymphknoten i.d.R. aus anatomisch bedingt weniger risikoreichen Regionen entnommen, d.h. aus der kranio lateralen Leiste (hier werden die größeren Beinlymphkollektoren erwartungsgemäß nicht tangiert) oder z.B. aus der durch die orthostatisch günstigere Lage weniger risikoreichen Zervikalregion (z.B. Lymphknoten im Bereich der transversalen Zervikalgefäße).

5.3.1 Postoperative Komplikationen: Lymphknoten- vs. Lymphgefäßtransplantation

Eine Alternative zur Lymphgefäßtransplantation ist die wie oben beschriebene autogene Lymphknotentransplantation. Viitanen et al. (2012) berichtet von postoperativen Komplikationen nach Lymphknotentransfer aus der Leistenregion mittels gleichzeitiger Lappenentnahme zur Brustrekonstruktion. Hierbei zeigte sich bei vier von 13 Patienten ein postoperatives Serom, zwei Patienten entwickelten eine Wundinfektion und drei weitere eine Wundheilungsstörung. All dies wurde innerhalb des ersten postoperativen Monats erfolgreich konservativ behandelt. Die Patienten gaben in der Kontrolluntersuchung, welche zwischen acht und 56 Monaten nach der Transplantation stattfand, keine Beschwerden bezüglich Schwellung, Gewicht oder Spannung des Spenderbeines an. (38)

Ebenso zeigt Vignes et al. (2013) in einer Studie Komplikation nach Lymphknotentransplantation auf. Es wurden 26 Patienten untersucht. Davon waren 14 Patienten nach sekundärem Armlymphödem mittels autogener Lymphknoten transplantiert worden. Zwei Patienten entwickelten ein Lymphödem am Spenderbein von mindestens zwei Zentimeter Unterschied im Gegensatz zum nicht-operierten Bein. Dies trat im ersten postoperativen Jahr auf und persistierte mindestens 40 Monate. Drei weitere entwickelten eine Lymphozele am Spenderbein, welche mindestens einmal punktionswürdig war. Ebenso viele entwickelten persistierende Schmerzen am operierten Bein.(36)

Im Gegensatz zu Komplikationen bei Lymphknotentransplantation beschrieben Baumeister et al. (2003) eine geringe Komplikationsrate bei lymphgefäßtransplantierten Patienten. In diesem Kollektiv wurden 240 autogenen lymphgefäßtransplantierten Patienten mit Arm-, Bein-, Skrotal oder Penislymphödem untersucht. Hier fand sich bei einem Patienten eine Unterschenkelschwellung im Rahmen einer venösen Thrombose sowie eine Lymphzyste an der Entnahmestelle, die punktionswürdig war. (12)

5.3.2 Lipolymphosuktion als Therapiealternative

Im Rahmen der Stadienprogression kommt es bei chronischen Lymphödemen zur Vermehrung von Bindegewebe, sog. Sekundärveränderungen. Hierdurch wird das anfangs von wässriger Lymphe ausgefüllte Volumen durch vaskularisiertes Bindegewebe ersetzt. Die Lipolymphosuktion kann angewandt werden, um das Volumen des hypertrophen Fettbindegewebes zu reduzieren. Ein Risiko besteht jedoch, Lymphbahnen zu zerstören und das Lymphödem zu vergrößern. Diese Gefahr kann reduziert werden, wenn die longitudinale und vertikale Liposuktion kombiniert wird. Diese Behandlung kann einerseits noch vor der Transplantation angewandt werden und andererseits auch als Korrektur danach, um vermehrtes Fett- und Fasergewebe zu entfernen. (39) (40) Eine operative Revision wie diese, musste am Spenderbein bei keinem unserer Patienten durchgeführt werden.

5.4 Einschätzung der Patienten bezüglich postoperativen Veränderungen am Spenderbein

Anamnestisch ist auf keine Veränderung des Spenderbeins nach Transplantation zu schließen. Weder Irritationen oder Wundheilungsstörungen an der Wunde, noch Schwellungen und Lymphödeme am Spenderbein wurden bestätigt. Schmerzen an der Wunde beschrieben zwei Patienten. Vignes et al. (2012) hatten ebenfalls von Patienten mit Wundschmerzen berichtet, jedoch als langjährige Komplikation und nicht wie hier, als zufällig kurzfristige Folge.

5.5 Messmethoden der Volumenveränderung am Bein

Das Körpergewicht, sowie die Körpergröße der Patienten wurde standardmäßig präoperativ aufgenommen. Dies wiederholten wir auch beim letzten Nachsorgetermin, der im Schnitt 4,5 Jahre später stattfand. Der ermittelte BMI zeigte prä-, sowie postoperativ keine wesentliche Änderung. Dieser Index stellt sich nicht als passend heraus, um lokalisierende Veränderungen an Arm oder Bein nachzuweisen. Eine bessere Methode Veränderungen zu evaluieren ist die Umfang- und Volumenmessung, welche weiter unten beschrieben wird. Das spezifische Gewicht der Lymphe beträgt 1,017g/ml bis 1,022 g/ml; je nach Proteingehalt, welcher in der Leber höher ist als in der Peripherie. Somit ist die Lymphe ähnlich schwer wie Wasser (1g/ml). Es ist schwierig das reduzierte Gewicht am Lympharm über eine lange Zeit messbar zu verfolgen, da das Körpergewicht mittelfristig durch andere Lebensfaktoren wieder verändert werden kann.

5.5.1 BMI und das Risiko eines Lymphödems

Der Body-Mass-Index (BMI) lässt sich als Risikoeinschätzung für Lymphödeme bei Brustkrebs verwenden. Dieser wird nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO: World Health Organization) in sechs Stadien unterteilt. (Tab. 6) So haben Patienten mit einem BMI ≥ 25 kg/m² ein höheres Risiko an einem Lymphödem zu leiden als welche mit einem BMI kleiner als 25 kg/m². (27) Unsere Patienten hatten mit einem durchschnittlichen Normalgewicht von 24,8 kg/m² kein höheres Risiko an einem Lymphödem zu erkranken.

Bezeichnung	Body-Mass-Index
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Präadipositas	25 – 29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Tab. 6: Adipositas Einteilung nach WHO (kg/m²) (41)

5.5.2 Mechanische und digitale Methoden der Volumenberechnung/ Wasserverdrängung und 3D Scanning

Eine Möglichkeit das Volumen von Extremitäten zu bestimmen bietet die Methode der Wasserverdrängung. Dabei wird das archimedische Prinzip angewandt: Die verdrängte Menge entspricht dem Volumen des zugeführten Körpers. Kissin et al. (20) beschrieb mit dieser Technik das Volumen der Beine, bei der jedes langsam bis zur Leiste in einen vollständig wassergefüllten Zylinder eingetaucht wurde. Das daraufhin verdrängte Wasser entspricht dem Volumen des Beines. (42) Eine digitale Methode das Volumen zu messen wurde schon 1987 mittels optoelektrischen Geräten vorgestellt. Optisches Abtasten mit Hilfe von Infrarot war genauer als bis dahin andere Methoden, jedoch auch sehr kostenintensiv. (43) (44)

Alternativ gibt es auch die Möglichkeit die Extremitäten mit Hilfe eines 3D-Scanners aufzunehmen, digital zu speichern und Volumen schneller und exakter zu berechnen. Die ersten Erfahrungen mit dieser Methode wurden mit größerem Scanner dokumentiert. Dieser wurde zur Bilderfassung im Bereich der Mamma, des Gesichts und bei volumetrischen Messungen für Liposuktionen bzw. Lipofillings benutzt. (45) Zusätzlich zu der verwendeten Maßband Methode, versuchten wir bei ein paar Patienten das Volumen mittels Handscanner zu berechnen. Dazu verwendeten wir einen 3D Handscanner (Cubify Sense™; 3D Systems®). Die Schwierigkeit bestand darin das Bein komplett mit einem Versuch in seiner Größe zu detektieren, währenddessen die Patienten aufrecht hüftbreit standen und sich nicht bewegen durften. Durch die Unhandlichkeit des mit dem Laptop verbundenen Systems war es notwendig teilweise mehrere Scans pro Extremität anfertigen und diese am Computer zusammenfügen. Dadurch konnte man die Extremität, aufgeteilt unter mehreren Elementen nicht mehr exakt vereinen und es kam im Vergleich mit der Methode des Maßbandes zu grob unterschiedlichen Ergebnissen. Eine größere Untersuchung von Patienten mittels 3D Volumetrie stellten Koban et al. im Jahr 2016 auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen vor. Hilfsmittel wie ein Drehteller machten das Scannen schneller, effizienter und zeigten eine hohe Übereinstimmung mit der Wasserverdrängung. Es müssen jedoch noch weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl folgen, damit in Zukunft Diagnostik und Therapieevaluation bei Lymphödemen genauer mit Hilfe eines Scanners möglich sind und die Ungenauigkeiten der Maßbandmethode gar nicht erst auftreten können.

5.5.3 Umfangmessung

Um den Umfang des Spenderbeines und damit die Veränderung des Volumens zu bestimmen, benutzten wir ein klassisches Maßband. Die hygienische, simple und schnelle Anwendung waren hierbei ausschlaggebend. Um ein genaues Ergebnis zu erreichen, wurde in Abständen von jeweils 4 cm der Umfang der Extremitäten gemessen. Wir addierten die daraus berechneten 4 cm hohen Kegelstümpfe und ermittelten so das Volumen. Diese Annäherung kommt dem tatsächlichen Volumen sehr nahe, jedoch unterteilt man hierbei die Extremität in geometrische Formen, welche der Realität nur annähernd entspricht. Nach dem derzeitigen Stand gibt es aktuell keine Erhebung eines größeren Patientenkollektives über Lymphtransplantation bei sekundärem Lymphödem an den oberen Extremitäten. In der Studie von Viitanen et al. (2012) wurden die Spenderbeine von 13 Patienten nach einer Zeit zwischen 8 und 56 Monaten untersucht. Dabei wurde aber das Volumen der Beine nur am Fußgelenk, der Wade, dem Knie und am Oberschenkel berechnet. Die Unterschiede zwischen beiden Beinen wurden anhand der jeweiligen Umfangsdifferenzen der genannten Messpunkte erfasst. (38) Hierbei hat das Spenderbein prä- und postoperativ ein geringeres Volumen als das Gegenbein. Diese Volumenberechnung ergibt vergleichbare Ergebnisse wie unsere Daten. Es zeigte sich ebenfalls bei dieser Methode, dass die Transplantation keinen Einfluss auf das Spenderbein hat.

Um das Spenderbein auf Veränderungen hin zu untersuchen, verglichen wir es mit dem Volumen des nativen Beins der Gegenseite, welches wir als 100% setzten. Hierbei musste sichergestellt werden, dass dies frei von anderen volumen-vergrößernden Ursachen ist und das Lymphsystem funktioniert. Bei unseren Patienten gab es keine Anzeichen, die gegen ein funktionierendes Lymphsystem sprachen. Die Beine zeigten klinisch keine signifikanten Abweichungen voneinander. Die Mehrzahl der Spenderbeine hatte sogar ein geringeres Volumen als ihr natives Gegenbein. Daraus lässt sich schließen, dass eine Entnahme von Lymphbahnen zu keinem negativen klinischen Einfluss auf die Größenzunahme des Spenderbeins hat und dieser Eingriff kein Risiko für ein iatrogenes Lymphödem am Bein ist. Ob das verbleibende Lymphsystem die Mehrarbeit leisten kann, ließ sich durch die Lymphszintigraphie beurteilen und bestätigen. Noch größere Patientenzahlen könnten dabei diese Aussage weiter erhärten.

5.6 Volumenberechnung

Die Volumenberechnung nach Kuhnke ist ein gutes Maß schnell eine Annäherung des Beinvolumens zu berechnen. Die Formel leitet sich aus der Zylinderformel ab. Bei einer Höhe von 4 cm die Volumenberechnung eines Zylinders der Formel nach Kuhnke entspricht. (44)

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot h \quad \text{Volumen Berechnung für einen Zylinder}$$

$$C = 2 \cdot \pi \cdot r$$

$$V = (C^2 / 4 \cdot \pi) \cdot h$$

$$V = (C^2 / \pi) + (C^2 / \pi) \quad \text{Volumenberechnung nach Kuhnke}$$

$$V = (C^2 / 4 \cdot \pi) \cdot h \quad \sim \quad V = (C^2 / \pi) + (C^2 / \pi) \quad (\text{wenn } h = 4\text{cm})$$

Abb.7: Mathematische Herleitung der Volumenberechnung eines Zylinders, sowie der Zusammenhang mit Volumenberechnung nach Kuhnke;
V (Volumen); r (Radius); h (Höhe); C (Umfang)

Unsere verwendete Berechnungsmethode eignet sich besser, da wir das Bein in Kegelschnitte anstatt in Zylinder unterteilen. Die Berechnung nach Kuhnke lässt sich schneller erheben, jedoch vernachlässigt man hierbei die Anatomie des Beines. Wir lassen zwei Umfänge in die Berechnung der Teilvolumina miteinfließen. Kuhnke nur einen, was zu Ungenauigkeiten seiner Berechnung führt.

5.7 Unterschied Berechnung Grob und Feinmaß

Des Weiteren untersuchten wir die verschiedenen Messmethoden auf ihre absoluten Volumina und besonders auf die Relation zwischen den postoperativen Werten des Spenderbeins und des nicht operierten Beines (Gegenbein). Um Grob- und Feinmessung zu vergleichen wurde ein gemeinsamer Fixpunkt festgelegt, welcher größtmöglich das Volumen des Beines umfasst. Dieser entspricht 55 cm proximal des Fußknöchels. Die Grobmessung der Extremität ist an diesem Referenzpunkt beendet („OS 15“ - 15 cm oberhalb des Kniegelenkes). Die Feinmessung wurde weiterhin unter der Annahme der Kegelstumpf-Methode auf 55cm berechnet. (siehe Anhang)

Die Unterschiede zwischen den Messmethoden sind deutlich und machen sich in den folgenden Tabellen (Tab. 7 und Tab. 8) sichtbar. Hier geht es um dieselben Patienten, die postoperativ zum gleichen Zeitpunkt mit den beiden Methoden vermessen wurden. Die absoluten Volumina der Extremitäten unterscheiden sich drastisch voneinander. Der Mittelwert der Differenzen (Grobmessung: $120,94\text{cm}^3$; Feinmessung: $-78,96\text{cm}^3$), wie auch der Median (Grobmessung: $16,84\text{cm}^3$; Feinmessung: $-40,48\text{cm}^3$) lassen Messdifferenzen erahnen. Da es sich dabei um absolute Zahlen handelt, gibt die Differenz in Prozent mehr Aufschluss. Der Median (Grobmessung: 0,3%; Feinmessung: -0,6%) relativiert hierbei wiederum das Ergebnis. Beim Vergleich von Grob- und Feinmessung zeigen sich unterschiedliche Volumina-Differenzen. Nicht nur die absolute Mengenangabe, sondern auch das Bein mit dem geringeren Volumen variiert zwischen den Messmethoden. Im Kollektiv der Patienten gleicht sich dies wieder aus, doch werden die Ungenauigkeiten zwischen den Messungen dargelegt; besonders beim einzelnen Patienten. Die definierten Höhen der Grobmessung sind ein Grund wie es zu solchen Abweichungen gekommen sein kann. Bei der Berechnung der Volumina nach dem Kegelschnittverfahren der Grobmessung werden die Höhenangaben der Kegel vorgegeben. (7 cm, 5 cm, 18 cm, 18 cm, 15 cm). Dies entspricht einem genormten Bein, welches zwischen dem Fußrücken und dem Knöchel 7cm Länge, zwischen Knöchel und dünnster Stelle am Unterschenkel 5 cm, zwischen dünnster und dickster Stelle am Unterschenkel 18 cm, zwischen dickster Stelle und Knie ebenfalls 18 cm und bis 15 cm über dem Knie an Länge aufweist. Dadurch wird das Bein in lediglich 6 Kegel gegliedert. Die anatomischen Gegebenheiten können mit der Feinmessung jedoch erwartungsgemäß besser erfasst werden.

Ebenfalls machen die Tabellen (Tab. 7 und Tab. 8) deutlich, dass die postoperativen Abweichungen zwischen Spenderbein und Gegenseite marginal sind.

Präoperativ war dieser Vergleich der Messungen nicht möglich, da kaum präoperative Daten für die Feinmessung zur Verfügung standen. Vor dem Transplantationseingriff wurden die unteren Extremitäten gründlich auf Pathologien untersucht, so dass man annehmen kann keine Abweichungen der Beine festgestellt zu haben. Von großem Interesse ist in dieser Arbeit jedoch der postoperative Unterschied der unteren Extremitäten.

Anzahl	Patient	Spender	Gegenseite	Differenz	Differenz %
1	4	7127,92	7179,72	-51,80	-0,73
2	5	4238,09	4581,65	-343,57	-8,11
3	7	4766,94	4866,99	-100,05	-2,10
4	8	6138,76	6153,45	-14,69	-0,24
5	9	4217,78	4239,85	-22,07	-0,52
6	11	5050,46	5318,28	-267,83	-5,30
7	12	7503,31	7680,07	-176,76	-2,36
8	13	4820,73	4763,00	57,73	1,20
9	14	5240,92	5212,78	28,15	0,54
10	23	5264,14	5096,41	167,74	3,19
11	24	6151,51	6180,67	-29,16	-0,47
12	25	5949,73	6144,98	-195,25	-3,28

Tab.7: Postoperative Feinmessung bis auf 55cm Beinhöhe. Volumina des Spenderbeins und der Gegenseite (cm³), sowie die Differenz absolut (cm³) und in Prozent.

Anzahl	Patient	Spender	Gegenseite	Differenz	Differenz %
1	4	7468,98	6511,80	957,18	12,82
2	5	4896,00	4922,00	-26,00	-0,53
3	7	5392,28	5168,04	224,25	4,16
4	8	6262,72	6303,47	-40,75	-0,65
5	9	4182,89	4220,09	-37,20	-0,89
6	11	5438,18	5559,05	-120,87	-2,22
7	12	7703,26	7830,86	-127,60	-1,66
8	13	5318,31	5258,64	59,68	1,12
9	14	5553,99	5458,26	95,72	1,72
10	23	5177,02	5589,18	-412,15	-7,96
11	24	6453,65	5944,43	509,21	7,89
12	25	6813,35	6443,60	369,75	5,43

Tab.8: Postoperative Grobmessung bis auf 55cm Beinhöhe. Volumina des Spenderbeins und der Gegenseite (cm³), sowie die Differenz absolut (cm³) und in Prozent.

5.8 Alternative: Konservative Therapie

Das sekundäre Lymphödem wird sobald es auftritt konservativ behandelt. Hierfür eignet sich die ebenfalls oben beschriebene komplexe physikalische Entstauungstherapie (sog. KPE). Bleibt ein ausreichender Therapieerfolg aus, kann die Indikation zur Lymphgefäßtransplantation gestellt werden. Das Volumen kann durch Lymphdrainage und vorwiegend durch Kompression des Armes mittels Kompressionsstrumpf vermindert werden. (46) Eine größere Studie mit über 100 Patientinnen konnte eine durchschnittliche Volumenreduktion des Lympharmes um 29% belegen. (47) Hierbei wurden die Patienten auch mit der komplexen physikalischen Entstauungstherapie therapiert, nachdem jeder von ihnen im Laufe der Krebsbehandlung sich einer Chemotherapie unterzog, bestrahlt und operiert wurde. Die letzten Kontrolltermine beider Patientengruppen waren jedoch nur ein Jahr nach der der Brustkrebstherapie. Ein langfristiger Verlauf des Brustkrebs abhängigen Lymphödems wurde nicht beschrieben. Dieser wäre interessant, um zu verdeutlichen wie viele konservative Ansätze erfolgreich sind und welche operativ weiter therapiert werden.

5.9 Lymphszintigraphie

Die Lymphszintigraphie hat sich als Standard für die Planung und die Langzeit-Verlaufskontrolle dieser mikro-chirurgischen Technik etabliert (48). Der Transportindex ist der geeignete Parameter, um das Lymphsystem im Verlauf eines jeden Individuums, sowie auch unter den Patienten selbst zu vergleichen. Bei 122 Untersuchungen wurde die Sensitivität mit 97,4 % und die Spezifität mit 90,3 % angegeben. (49) Dadurch ist diese Technik auch gegenüber kleinen Veränderungen im lymphatischen System sehr sensitiv. (50) Die präoperativen Werte sowie diejenigen bei der letzten Nachsorgeuntersuchung unseres Kollektives, zeigten kaum Veränderungen auf und liegen unter der Summe des Transportindex von 10, welcher im Normalbereich ist. Der Einsatz des beschriebenen Transportindex bietet als verlässliche bildgebende Funktionsdiagnostik die Möglichkeit, den Schweregrad des Lymphödems zu charakterisieren, da zwischen dem Ausmaß eines Lymphödems und dem lymphszintigraphischen Befund eine gute Korrelation besteht. (51) Unsere Patienten wurden zwar nicht nach dem Punkte-System nach Kleinhaus bewertet,

jedoch ließen sich die einzelnen prä- und postoperativen Befunde vergleichen, welche keine gravierenden Unterschiede aufzeigten. Das Patientenkollektiv, welches mittels der empirischen Transportindexformel (Tab.6) verglichen wurde, unterstreicht die vorherige Aussage. Die Kapazität wird postoperativ sogar verbessert, wie man an der reduzierten mittleren Zeit bis zum Erscheinen der Leistenlymphknoten von 41,5 Minuten präoperativ auf 25,8 Minuten postoperativ erkennen kann. Damit bestätigen die lymphszintigraphischen Ergebnisse die Umfang- bzw. Volumenmessungen. Die autologe Lymphgefäßtransplantation hat keinen negativen Einfluss auf den Abtransport der Lymphe am Spenderbein. Dies wird zusätzlich bekräftigt, da es keinen Bericht über Lymphödeme am Spenderbein nach Lymphgefäßoperation gibt, bei denen ein oder zwei Lymphgefäße aus dem Oberschenkel zur Rekonstruktion verwendet wurden. (51) In der Studie von Viitanen et al. (2012) kam es zu ähnlichen Ergebnissen, wobei zwei der 10 Patienten postoperativ am Spenderbein einen Transportindex > 10 erreichten. Welcher Parameter des Index erhöht war, wurde nicht genannt. Trotz abnormer Lymphfunktion bildeten diese jedoch kein Lymphödem aus.

Interessant wäre auch der Verlauf der lymphszintigraphischen Untersuchungen des Spenderbeines, insbesondere die unmittelbare postoperative Lymphszintigraphie als Vergleich. Man kann wohl davon ausgehen, dass die aktuellste bildgebende Untersuchung den funktionellen präoperativen Status widerspiegelt, jedoch können Umbauprozesse und Regenerierung nicht ausgeschlossen werden. Damit verbunden ist auch die Frage wie postoperativ das verbleibende Lymphsystem im Spenderbein den gleichbleibenden Lymphabtransport bewältigt. Die erhöhte Mehrarbeit könnte nach Jahrzehnten zu Langzeitfolgen führen.

5.10 Lebensqualität: operative statt konservative Therapie

Die operative Variante zur Behandlung des Lymphödems wird erst nach Ausschöpfung der konservativen Möglichkeiten – frühestens nach 6 Monaten - in Betracht gezogen. (14) Da Patienten sehr an dem Umstand des Lymphödems leiden und einen nicht unbeträchtlichen Anteil an ihrer Lebensqualität einbüßen, liegt die Überlegung nahe, nach frustriertem konservativen Versuch zeitnah mit der operativen Therapie zu beginnen.

Es ist nicht einfach, die Lebensqualität zu messen, da es keinen standardisierten Test gibt, der sich auf Veränderungen im Weichteilgewebe der unteren Extremität bezieht. Anamnestisch ist es jedoch möglich mit gezielten Fragen einen Vergleich zwischen der Zeit vor und nach der Operation zu erfassen. Die relative Steigerung der physischen bzw. psychischen Konstitution lag bei Patienten mit einem Armlymphödem postoperativ gegenüber präoperativ bei 60% bzw. 40 %. Noch anschaulicher ist die gewonnene Lebensqualität bei der ersparten Zeit, die nach der Operation für die üblicherweise lebenslange konservative Therapie wegfällt. Hier wurde die relative Lebensqualitätssteigerung sogar mit 150% angegeben. (3) Zu unterscheiden ist das vorübergehende postoperative Oberarmödem nach operativer Therapie bei Brustkrebs, welches sich erfahrungsgemäß nach Wochen zurückbildet. (52) Die konservative Therapie eines sekundären Armlymphödems muss wohl ein Leben lang durchgeführt und kontrolliert werden. Besonders die Pflege und die Vermeidung von Komplikationen, wie Lymphfisteln oder Erysipele stellen eine Herausforderung dar.

6 Zusammenfassung

Armlymphödeme, welche in Europa vorwiegend durch Brustkrebs bzw. dessen Therapie iatrogen verursacht werden, verringern drastisch die Lebensqualität der Betroffenen. Die autologe Lymphgefäßtransplantation vom Oberschenkel an den Arm im Sinne eines Bypasses ist eine etablierte Therapieoption. In dieser Arbeit wurden mögliche langfristige Veränderungen des Spenderbeins nach Lymphtransplantatentnahme beschrieben und Volumenunterschiede zum Gegenbein angezeigt.

Die Extremitäten der im Verlauf kontrollierten Patienten wurde mittels Lymphszintigraphie nach ihrer Lymphfunktion getestet. Zudem wurde eine Anamnese über postoperative Veränderungen erhoben, sowie die Umfänge der Beine gemessen und gegeneinander verglichen.

Der Kontrolltermin der unteren Extremitäten, auf dem sich die Ergebnisse beziehen, war im Mittel 4,5 Jahre (min. 0,5; max. 8,6) nach der Transplantation. Die Analyse unserer Daten zeigte, dass das Spenderbein bei unseren 25 Patientinnen im Vergleich zum Gegenbein keinen negativen Effekt hinsichtlich Volumenerhöhung, Erysipel oder Schmerzen am Narbengewebe hat.

Aufgrund der erfolgreichen langjährigen Erfahrung in der Entnahme von Lymphgefäßen aus dem Oberschenkel und mit den Ergebnissen dieser Arbeit folgt, dass es keine signifikant häufigen negativen Auswirkungen auf das Spenderbein nach Lymphtransplantatentnahme zu geben scheint, zumindest wenn die in der Arbeit beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden.

7 Referenzen

1. Földi M. [The neglected vascular system--4,5 million Germans suffer from lymphedema]. MMW Fortschr Med. 22. Januar 2004;146(3–4):23–4.
2. Czech N. Das Sentinel-Lymphknotenkonzept beim Mammkarzinom und anderen gynäkologischen Tumoren. Nukl. Februar 2015;38(01):34–9.
3. Springer S. Veränderung der Extremitätenvolumina und der Lebensqualität durch Lymphgefäßtransplantation bei Patienten mit Lymphödem [Internet] [Text.PhDThesis]. Ludwig-Maximilians-Universität München; 2011.
4. Hansen KC, D'Alessandro A, Clement CC, Santambrogio L. Lymph formation, composition and circulation: a proteomics perspective. Int Immunol. Mai 2015;27(5):219–27.
5. Földi E. [Therapy of lymphedema]. Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb. August 2012;63(8):627–33.
6. Siems, Werner. Allgemeine Krankheitslehre für Physiotherapeuten Springer; 2009.
7. Bringezu G, Schreiner O. Lehrbuch der Entstauungstherapie: Grundlagen, Beschreibung und Bewertung der Verfahren, Behandlungskonzepte für die Praxis. 4. Aufl. Berlin: Springer; 2014. 597 S.
8. Clodius L. Lymphedema. Georg Thieme Verlag; 1977
9. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. J Clin Invest. 3. März 2014;124(3):915–21.
10. Weissleder H, Schuchhardt C. Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. 4., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Essen: Viavital; 2006.
11. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Lond Engl. 08 2016;388(10053):1545–602.
12. Baumeister RGH, Frick A. Die mikrochirurgische Lymphgefäßtransplantation. Handchir Mikrochir Plast Chir. 10. September 2003;35(04):202–9.
13. Herold G. Innere Medizin 2017. Köln: Herold, Gerd; 2016. 1000 S.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme. 2017

15. Hepp W. Gefäßchirurgie. 2., aktualis. und erw. Aufl. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2007. XII, 819 S. :
16. Baumeister RGH. Chirurgische Maßnahmen zur Beseitigung lymphostatischer Schwellungen — Erfolge und Misserfolge. In: Lymphologische Gesichtspunkte in der Gefäßchirurgie. Steinkopff; 2006 [zitiert 12. September 2017]. S. 61–9. (Berliner Gefäßchirurgische Reihe).
17. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert-Koch-Institut
18. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Brustkrebs beim Mann. Deutsches Ärzteblatt. 2002
19. Gynäkologie, Geburtshilfe, Goerke K. Klinikleitfaden Gynäkologie, Geburtshilfe. 9. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2016. XXII, 723 Seiten
20. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. Br J Surg. Juli 1986;73(7):580–4.
21. Mazon JJ, Otmezguine Y, Huart J, Pierquin B. Conservative treatment of breast cancer: results of management of axillary lymph node area in 3353 patients. Lancet Lond Engl. 15. Juni 1985;1(8442):1387.
22. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 17. Januar 2001;93(2):96–111.
23. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, u. a. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. Februar 2006;95(3):279–93.
24. Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, u. a. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. Ann Surg. März 2007;245(3):452–61.
25. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, u. a. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. August 2007;25(24):3657–63.
26. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, u. a. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. Ann Surg Oncol. April 2006;13(4):491–500.

27. Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, Cheville AL, Boughey JC. Breast Cancer-Related Lymphedema Risk is Related to Multidisciplinary Treatment and Not Surgery Alone: Results from a Large Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 1. August 2017;
28. Jaffe HL, Richter MN. THE REGENERATION OF AUTOPLASTIC LYMPH NODE TRANSPLANTS. *J Exp Med*. 31. Mai 1928;47(6):977–80.
29. Baumeister RG, Scifert J, Wiebecke B, Hahn D. Experimental basis and first application of clinical lymph vessel transplantation of secondary lymphedema. *World J Surg*. 1981;5(3):401–7.
30. Weiss M, Baumeister RGH, Hahn K. [Planning and monitoring of autologous lymph vessel transplantation by means of nuclear medicine lymphoscintigraphy]. *Handchir Mikrochir Plast Chir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Handchir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Mikrochir Peripher Nerven Gefasse Organ V*. Juli 2003;35(4):210–5.
31. Weiss MF, Baumeister RGH, Zacherl MJ, Frick A, Bartenstein P, Rominger A. [Microsurgical Autologous Lymph Vessel Transplantation: Does Harvesting Lymphatic Vessel Grafts Induce Lymphatic Transport Disturbances in the Donor Limb?]. *Handchir Mikrochir Plast Chir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Handchir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Mikrochir Peripher Nerven Gefasse Organ V*. Dezember 2015;47(6):359–64.
32. Weiss MF, Baumeister RGH, Zacherl MJ, Frick A, Bartenstein P, Rominger A. Mikrochirurgische autologe Lymphgefäß-Transplantation: Verursacht die Entnahme von Lymphgefäß-Transplantaten Lymphtransportstörungen an der Spenderextremität? *Handchir · Mikrochir · Plast Chir*. Dezember 2015;47(06):359–64.
33. SITZIA J. Volume measurement in lymphoedema treatment: examination of formulae. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 1995;4(1):11–6.
34. Blome C, Sandner A, Herberger K, Augustin M. Lymphedema - the long way to diagnosis and therapy. *Vasa*. 29. August 2013;42(5):363–9.
35. Sackey H, Magnuson A, Sandelin K, Liljegren G, Bergkvist L, Fülep Z, u. a. Arm lymphoedema after axillary surgery in women with invasive breast cancer. *Br J Surg*. 2014;101(4):390–7.
36. Vignes S, Blanchard M, Yannoutsos A, Arrault M. Complications of autologous lymph-node transplantation for limb lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(5):516–20.
37. Saaristo AM, Niemi TS, Viitanen TP, Tervala TV, Hartiala P, Suominen EA. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. *Ann Surg*. 2012;255(3):468–73.

38. Viitanen TP, Mäki MT, Seppänen MP, Suominen EA, Saaristo AM. Donor-site lymphatic function after microvascular lymph node transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(6):1246–53.
39. Hoffmann JN, Fertmann JP, Baumeister RGH, Putz R, Frick A. Tumescent and dry liposuction of lower extremities: differences in lymph vessel injury. *Plast Reconstr Surg.* Februar 2004;113(2):718–24; discussion 725-726.
40. Song DH, Neligan PC. *Plastic Surgery: Lower Extremity, Trunk and Burns.* Elsevier Health Sciences; 2012. 904 S.
41. DAG - Deutsche Adipositas Gesellschaft: Definition
42. de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 1. September 2006;32(7):785–9.
43. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Optoelektronische Volumenbestimmung von Extremitäten [Internet]. 1987
44. Kasseroller / Brenner. *Kompandium der Lymphangiologie* | 4. völlig überarb. Aufl. | 2007
45. Spanholtz TA, Leitsch S, Holzbach T, Volkmer E, Engelhardt T, Giunta RE. 3-dimensional imaging systems: first experience in planning and documentation of plastic surgery procedures. *Handchir Mikrochir Plast Chir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Handchir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Mikrochir Peripher Nerven Gefasse Organ V.* August 2012;44(4):234–9.
46. Andersen L, Højris I, Erlandsen M, Andersen J. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage--a randomized study. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2000;39(3):399–405.
47. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, Parpia S, Pritchard KI, D’Souza DP, u. a. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. Oktober 2013;31(30):3758–63.
48. Weiss M, Baumeister RG, Frick A, Wallmichrath J, Bartenstein P, Rominger A. Lymphedema of the upper limb: evaluation of the functional outcome by dynamic imaging of lymph kinetics after autologous lymph vessel transplantation. *Clin Nucl Med.* Februar 2015;40(2):e117-23.
49. Kleinhans E, Baumeister RG, Hahn D, Siuda S, Büll U, Moser E. Evaluation of transport kinetics in lymphoscintigraphy: follow-up study in patients with transplanted lymphatic vessels. *Eur J Nucl Med.* 1985;10(7–8):349–52.

50. Suga K, Kume N, Matsunaga N, Motoyama K, Hara A, Ogasawara N. Assessment of leg oedema by dynamic lymphoscintigraphy with intradermal injection of technetium-99m human serum albumin and load produced by standing. Eur J Nucl Med. März 2001;28(3):294–303.
51. Weiss M, Baumeister RGH, Hahn K. Post-therapeutic lymphedema: scintigraphy before and after autologous lymph vessel transplantation: 8 years of long-term follow-up. Clin Nucl Med. November 2002;27(11):788–92.
52. Jungmayr P. Lymphödeme erfordern lebenslange Behandlung. DAZ.online. 2008

8 Anhang

Patient	4	5	7	8	9	11	12	13	14	23	24	25
FR	23	22	22	25	22	22	24,5	22	23	23	24	23
OSG	24	22,5	24	26,5	21,5	24,5	27,5	24	26	24,5	26	25,5
US dünn	32	19,5	23	22	21	21	28,5	22	26	24,5	22	22
US dick	29	34	34,5	36,5	32	37	42	36	36	37	36	39
Knie	45	34,5	35,5	41	33	36,5	44	37	36	35,5	39	41
OS 15 cm	53	46,5	45	52	36,5	48	57	42	43	47	50,5	51
0 cm/ Knöchel	23	20,5	24	26	21,5	24,5	27,5	24	26	23	26,5	25
4 cm	25	19	21	22,5	21	21	26	20,5	24	23	22	22
8 cm	27	21	22	22	20	22	27	21	23,5	23,5	23	23
12 cm	31	24	24	25	23	24,5	31	23,5	26	27	25,5	25,5
16 cm	35	27	29,5	29,5	36	28	36	27,5	30	29	29	31
20 cm	38	31,5	32	33	32	33	41	29,5	34	33,5	34	35,5
24 cm	40	33,5	34,5	36	30,5	37	42	33,5	36	37	36	39
28 cm	40	32	33,5	36,5	30,5	36,5	43	36	36	36,5	36	38,5
32 cm	39	31,5	31,5	25,5	30	35	43	35	34	32,5	35,5	37
36 cm	38	31,5	31,5	39	33	33,5	42	33	34	33,5	37	39
40 cm	45	34	36	42,5	33	36,5	44	37,5	36	35,5	41	42
44 cm	47	36,5	38,5	46	32	39	49	37	38	36,5	46	43
48 cm	51	39	40	49	35	43	51	38,5	39,5	39,5	48,5	45
52 cm	54	44	44	53,5	37	46	54	40,5	43	43,5	51,5	48
55 cm	58	46,6	44	56,9	39,3	48,6	52,5	43,1	45,3	45,4	54,1	51,8
56 cm	59	47,5	44	58	40	49,5	52	44	46	46	55	53
60 cm	62	50	46	59,5	41,5	53	62	46,5	49	49	59	56
64 cm	65	53	48,5	61	43	57	65	49	50,5	52	62	64

Postoperativ Gegenseite

Umfangmessdaten des Beines in cm von 12 Patienten;

Beginnend Fußrücken (FR) über oberes Sprunggelenk (OSG), dünnste Stelle des Unterschenkels (US dünn), dickste Stelle des Unterschenkels (US dick), Kniegelenk, 15 cm oberhalb des Kniegelenkes (OS 15 cm) und für die genauere Messung beginnend am Fußknöchel alle 4 cm proximal

Patient	4	5	7	8	9	11	12	13	14	23	24	25
FR	22	20,5	22,5	22,5	21,5	22,5	24	21	23	23	24	23,5
OSG	25,5	22	23	25,5	23	24	27,5	23	26	24	27,5	26
US dünn	27,5	19	24	22,5	20	20,5	26,5	23	26,5	23	22	22,5
US dick	41	34	34,5	37	32	36,5	43,5	36	36,5	36	36,5	39
Knie	44	35	36	41,5	33	36	45	36	36	35	41	42,5
OS 15 cm	55	46	48	50	36	48	52	45	43,5	43	54,5	54
0 cm /Knöchel	25,5	23	23	25,5	23	24	27,5	23	26	23	25,5	25
4 cm	24	19	21	23	22	21,5	26	20	23	22	22	22,5
8 cm	26	19,5	22	23	21,5	21,5	26	21	24	26	23	22,5
12 cm	30	22	24	25,5	24	24	30	23,5	26	30	25,5	25,5
16 cm	35	25	27	29,5	32	27,5	34,5	27,5	31	34	29	30
20 cm	38	28,5	31,5	33,5	33	32	41	32,5	34	36	34	34,5
24 cm	40	33	34	36,5	33	35,5	40	36	36,5	35	37	37
28 cm	39	33	35	37,5	32,5	36,5	42	35,5	36,5	32,5	37,5	39
32 cm	38	32	33,5	37	31,5	35,5	41	34	34	32,5	37	37,5
36 cm	40	32	31,5	39,5	32	34	41	32,5	35	35	36	37
40 cm	44	33	36	43	33	35	45	36	36	35	40	43
44 cm	45	35	37	44,5	32	37,5	48	36,5	37	36,5	44	42
48 cm	52	36	39,5	46,5	32	40,5	50	39	39	40,5	48	43,5
52 cm	55	40	42	48,5	35	43,5	55	42	43	43	52	47,5
55 cm	57,3	43	43,9	51,1	36,5	47,3	57,3	44,6	46	48,3	54,3	49,4
56 cm	58	44	44,5	52	37	48,5	58	45,5	47	50	55	50
60 cm	64	47	48	57	40	51,5	63	48	48,5	52	60	53,5
64 cm	68	49,5	50,5	59,5	41	56	65	51,5	50	53	62	57

Postoperativ Spenderbein

Umfangmessdaten des Beines in cm von 12 Patienten;

Beginnend Fußrücken (FR) über oberes Sprunggelenk (OSG), dünnste Stelle des Unterschenkels (US dünn), dickste Stelle des Unterschenkels (US dick), Kniegelenk, 15 cm oberhalb des Kniegelenkes (OS 15 cm) und für die genauere Messung beginnend am Fußknöchel alle 4 cm proximal

9 Danksagung

Ich möchte Allen danken, die ein Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben.

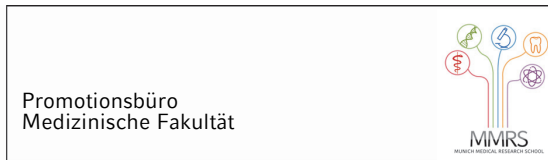
Zunächst ein Dank an Herrn Prof. Dr. Dr. R.G.H. Baumeister für die Grundsteinlegung dieser Arbeit mit seiner jahrzehntelangen Forschung und Umsetzung der Lymphgefäßtransplantation in den klinischen Alltag.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Jens Wallmichrath für die hervorragende Betreuung. Jederzeit stand er für Fragen, Korrekturvorschlägen und Hilfestellungen zur Verfügung und trug mit seinen kritischen und konstruktiven Anregungen schließlich maßgeblich zum Gelingen der Arbeit bei.

Ebenso danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Andreas Frick, welcher mir bei der statistischen Auswertung und bei Fragestellungen zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern der chirurgischen Ambulanz für ihre Unterstützung bedanken.

Nicht zuletzt gilt der Dank meiner Familie und meinen Freunden, denen ich diese Arbeit widme.



Eidesstattliche Versicherung

Schöpfer, Dominik

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Untersuchung zur Funktion des Lymphsystems am Spenderbein nach Lymphkollektorentnahme im Rahmen der autologen Lymphgefäßtransplantation bei Patienten mit chronischem Armlymphödem

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 15.12.2020

Ort, Datum

Dominik Schöpfer

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand